

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

B12

(11)Publication number : 62-277325

(43)Date of publication of application : 02.12.1987

(51)Int.Cl.

A61K 31/51
 // (A61K 31/51
 A61K 31:195
 A61K 31:375)

(21)Application number : 62-033029

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 16.02.1987

(72)Inventor : MATSUOKA MASAYOSHI
KITO TAKESHI

(30)Priority

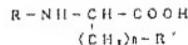
Priority number : 361 3449 Priority date : 18.02.1986 Priority country : JP

(54) ANTIDOTE FOR ACETALDEHYDE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a preventive and remedy for hangover symptom, by combining a compound such as L-cysteine, etc., with ascorbic acid and activated vitamin.

CONSTITUTION: The objective antidote for acetaldehyde contains the compound of formula (R is H or acyl; R' is thiol or sulfone; n is 1 or 2) (e.g. L-cysteine, L-monocysteinic acid, etc.), ascorbic acid or its salt (e.g. L-ascorbic acid) and a disulfide-type thiamine or its salt [e.g. thiamine disulfide (TDS)]. The antidote is useful as a preventive and remedy for hangover symptom. Since disulfide-type thiamine reacts with the compound of formula by compounding, direct contact of both components should be prevented. An agent having further excellent aldehyde antidotal effect can be produced by adding a cholagogue in addition to the above 3 components.





Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Publication number:

0 234 464
A1

⑫

EUROPEAN PATENT APPLICATION

⑬ Application number: 87102120.0

⑭ Int. Cl.4: A61K 31/51 ,
//(A61K31/51,31:375,31:195)

⑮ Date of filing: 14.02.87

⑯ Priority: 18.02.86 JP 34494/86

⑰ Applicant: Takeda Chemical Industries, Ltd.
27, Doshomachi 2-chome Higashi-ku
Osaka-shi Osaka, 541(JP)

⑱ Data of publication of application:
02.09.87 Bulletin 87/38

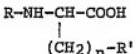
⑲ Inventor: Matsuoka, Masayoshi
2-9, Habikino 8-chome
Habikino Osaka 583(JP)
Inventor: Kitoh, Go
23-201, 8 Honmachi 5-chome
Yao Osaka 581(JP)

⑳ Designated Contracting States:
BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

㉑ Representative: von Kreisler, Alek,
Dipl.-Chem. et al
Delchmannhaus am Hauptbahnhof
D-5000 Köln 1(DE)

㉒ Composition and method for reducing acetaldehyde toxicity.

㉓ A novel composition and method are disclosed for reducing acetaldehyde toxicity, especially for preventing and relieving hangover symptoms in humans. The composition comprises (a) a compound of the formula:



wherein R is hydrogen or an acyl group; R' is thiol or sulfonic group; n is an integer of 1 to 2, (b) ascorbic acid or a salt thereof and (c) a disulfide type thiamine derivative or a salt thereof. The composition is orally administered, preferably in the form of tablets.

EP 0 234 464 A1

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 昭62-277325

⑫ Int. Cl. *	識別記号	序内整理番号	⑬ 公開 昭和62年(1987)12月2日
A 61 K 31/51	ADQ	7252-4C	
/(A 61 K 31/51			
31:195		7330-4C	
31:375)		7330-4C	審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 アセトアルデヒド解毒剤

⑮ 特願 昭62-33029

⑯ 出願 昭62(1987)2月16日

⑰ 优先権主張 ⑭昭61(1986)2月18日⑮日本(JP)⑯特願 昭61-34494

⑱ 発明者 松岡昌義 羽曳野市羽曳が丘8丁目2番9号

⑲ 発明者 鬼頭剛 八尾市本町5-8番23-201号

⑳ 出願人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地

㉑ 代理人 弁理士 岩田弘

明細書

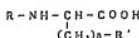
医薬の技術

1. 発明の名称

アセトアルデヒド解毒剤

2. 特許請求の範囲

(1) (a) 一般式



(式中、Rは水素原子またはアシル基、R'はチオール基またはスルホン基、nは1または2の整数を表す)で示される化合物、(b)アスコルビン酸またはその塩類、および(c)リスルフィド型チアミンまたはその塩類を含有してなる二日酔症状の予防・治療剤。

(2) さらに利胆剤を含有してなる特許請求の範囲第(1)項に記載の予防・治療剤。

3. 発明の詳細な説明

直差上の利用分野

本発明はアセトアルデヒドの解毒剤、特に二日酔症状の予防・治療剤に関する。

飲酒、特に過飲による二日酔症状は、たとえば皮膚紅潮、熱感、胸内苦悶、頭重、悪心、吐気、口臭、尿異などとして現われ、時に脳浮腫、椎間的神経炎などの重症を呈することがある。

一般に飲みすぎによる胃のむたれ、むかつき、胸やけなどには、たとえば各種胃粘膜、生薬煎剤などが服用され、これによって不快な症状の緩和がはかられているのが実情である。

今日、二日酔の主な原因は、アルコール代謝の中間生成物であるアセトアルデヒドが十分に代謝されないで、そのまま体内に残留しているためであるといわれている。このため血中のアセトアルデヒドの量を低減させることは二日酔症状の予防および治療につながり、さらにアセトアルデヒドによる肝障害の防止・治療に応用できるものと考えられている。

たとえばヘルベルト・スプリンスらは各種煎剤成分を用いてアセトアルデヒドの肝障害および致死作用に対する防護作用を動物実験によって検

付し、その結果、レーアスコルビン酸、レーシステインおよび塩酸チアミンを組合せたなる处方が、アセトアルデヒドの中毒作用に対して優れた防歯作用を示すことを報告している[エイジエンツ・アンド・アクションズ(Agents and Actions)第5/2巻、164~173頁(1975年発行)]。ところで、今日のように飲酒の機会が多くなり、またアルコール消費量が増大している社会情勢に鑑み、アセトアルデヒドの中毒作用に起因するとみられる二日酔症状を原因療法的に予防・治療するための有効な薬剤の開発が待たれている。

問題点を解決するための手段

本発明者は、レーシステインとレーアスコルビン酸とからなる处方に、さらにいわゆる活性型ビタミンB₁として使われているフルスルチアミンを組合せると、驚くべきことにレーシステイン、レーアスコルビン酸、塩酸チアミンの3成分からなる处方に比べて確かに優れたアセトアルデヒド防歯作用を示すを見い出した。また、本発

どの説明アルキル(C₁~C₆)カルボニルを導げることができる。本発明ではし型の化合物(I)が用いられるが、特にし型に限定されるものではなく、ラセミ体を用いてもよい。このような化合物(I)として、具体的にはレーシステイン、N-アセチルレーシステイン、レーコモシステイン、レーシステイン酸、レーコモシステイン酸あるいはこれらのラセミ体などを挙げることができる。また化合物(I)は、たとえばレーシステイン酸塩のようない状態、レーシステイン酸ナトリウムのようなアルカリ金属塩であってもよい。これら化合物(I)のうちでも、特にレーシステインを用いるのが好ましい。

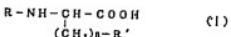
また、アスコルビン酸としてはレーアスコルビン酸を導げることができ、さらにアスコルビン酸の塩酸としては、ナトリウム塩、カルシウム塩など生理的に許容されうる各種塩を導げができる。

また、本発明で用いるジスルフィド型チアミンは、従来からいわゆる活性型ビタミンB₁として

明者は、さらにレーシステイン、レーアスコルビン酸およびフルスルチアミンを含むする处方に利胆剤であるウルソデオキシコール酸を配合せしめることにより、アセトアルデヒドの肝臓活性および致死作用に対する防歯作用が一段と増強されることを見い出した。

本発明は、これらの知見に基づき、更に検討が積重ねられた結果完成されたものである。

すなわち、本発明は(a)一般式



(式中、Rは水素原子またはアシル基、R'はオキル基またはスルホン基、nは1または2の整数を表す)で示される化合物、(b)アスコルビン酸またはその塩類、および(c)ジスルフィド型チアミンまたはその塩類を含むしてなる二日酔症状の予防・治療剤である。

上記化合物(I)においてRで表わされるアシル基としては、たとえばアセチル、プロピオニルな

どが用いられる。S-S結合を有するもの、何れも用いることができる。具体例として、たとえば下記のものを導げることができる。

(1)チアミンジスルフィドおよびその誘導体
たとえばチアミンジスルフィド(TDS)、ビスペンチアミン(BTDS)、ビスブチチアミン(BTC-TDS)、ビスイブチアミンなど。

(2)チアミナルキルジスルフィド誘導体
たとえばプロスルチアミン(TPD)、フルスルチアミン(TTFD)、オクトチアミン(TATD)など。

本発明において、ジスルフィド型チアミンは複数のものを用いてもよく、また生理性的に許容されうる塩、たとえば塩酸塩、硝酸塩などの塩酸塩を用いてもよい。なお、ジスルフィド型チアミンと前記化合物(I)とは配合化(drag interaction)を起こすため、両成分が直接接触しないように配合する。

本発明では上記3成分からなる薬剤に、さらに利胆剤を配合せしめることにより、アセトアルデ

ヒド解毒剤の一段と復れた薬剤とすることができる。

かかる利尿剤としては、たとえばウルソデオキシコール酸、デヒドロコール酸、オナリミド(ヒドロキシフェニルサリチルアミド)、フェニルプロパノール、アネットルトリチオノン、シクロブチロールカルシウム、シクロブチロール、ヒメクモロン、トレビットン、ケノオキシコール酸などを具体的に挙げることができるが、何らこれらには限定されるものではなく、肝血流量増加作用あるいは肝臓機能改善作用のあるものであればよい。本発明ではステロイド類を有するコール酸誘導体、特にウルソデオキシコール酸を用いるのが好ましい。

上記本発明の予防・治療剤は上記3成分ないし4成分に限定されるものではなく、必要に応じて適量、たとえばバントン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、リボラビン、酢酸トコフェロールなどの各種ビタミンなどを配合することができる。

本発明の予防・治療剤は、人間を対象として往

することができる。

(a) 化合物(I)

約150～300mg/日

(b) アスコルビン酸またはその塩(遊離のアスコルビン酸として換算)

約250～2000mg/日

(c) ジスルフィド型チアミンまたはその塩(遊離のジスルフィド型チアミンとして換算)

約20～100mg/日

(d) 利尿薬

約20～150mg/日

上記1日投与量を飲酒前、飲酒後、あるいは肝ましくは飲酒前後に分けて投与する。

作用効果

本発明の薬剤は、飲酒により増加する血中アセトアルデヒド濃度を有効に低減させる作用を有する。また、本発明の薬剤はミトコンドリアのアセトアルデヒドヒドロゲナーゼ活性を増強する作用を有している。したがって、アセトアルデヒドに起因する二日酔の予防・治療剤、さらにはアル

口的に投与することができる。種口的に投与するための形態としては、たとえば液剤、懸液剤、カプセル剤など任意の剤型をとり得る。錠剤、過粒など製剤技術分野において慣用されている方法を用いて製剤化することができます。すなわち、たとえば乳糖、でん粉、結晶セルロース、液体水素カルシウムなどの賦形剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑潤剤、たとえばでん粉、ポリビニルビロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤を用いて、固型製剤を製造することができます。なお、化合物(I)とジスルフィド型チアミンのようにドラッグ・インターラクションを起す薬剤の製剤化については、常統と著者とに分けて成分を配合した鉱衣錠とする、あるいは成分を別々の鉱粒にして配合するか、または一部の鉱粒をコーティングして混合し打散する群分け法や、成分を別々に内核と外層に分けて打散する複核錠化などの製造方法を採ることができます。

各成分の投与量は、一般に下記の範囲内で選択

デヒド解毒剤として極めて有用である。なお、本薬剤の毒性は極めて低い[急性毒性: LD₅₀ 5000mg以上、経口(ラット)]。

実験例

18時間絶食させたラット(体重: 150～180g)にあらかじめ下記過方A～Gの液体を経口投与した。一定時間(4.5～6.0分)後にアセトアルデヒド(1370mg/kg)を経口投与して、アセトアルデヒドの麻酔効果および致死作用に対する過方A～Gの効果を観察した。対照群は等量の生理食塩水を投与した。

なお、対照群にアセトアルデヒドの1370mg/kgを経口投与すると、ラットは数分以内に麻酔状態に陥り、さらに呼吸困難などを併発してその90%以上が1～6時間以内に死亡した。

(以下余白)

特開昭62-277325(4)

处方	成 分	投与量 (mg/kg)
A	・塩酸フルスルチアミン ・L-アスコルビン酸 ・L-システィン	100 352 169
B	・塩酸チアミン ・L-アスコルビン酸 ・L-システィン	100 352 169
C	・L-アスコルビン酸 ・L-システィン	352 169
D	・塩酸フルスルチアミン ・L-アスコルビン酸 ・L-システィン	50 352 169
E	・塩酸フルスルチアミン ・L-アスコルビン酸 ・L-システィン	20 352 169
F	・塩酸フルスルチアミン ・ウルソデオキシコール酸 ・L-アスコルビン酸 ・L-システィン	50 30 352 169
G	・塩酸フルスルチアミン ・ウルソデオキシコール酸 ・L-アスコルビン酸 ・L-システィン	20 20 352 169

(1) 处方 A、B および C による検討結果を下表に示す。

表 1 : アセトアルデヒドによる麻酔効果および致死作用に対する处方 A、B、C の防護作用

处方	麻酔効果 (%)	致死率(%)	
		1 時間後	6 時間後
对照群	81.2(88/105)	89.4(76/85)	90.6(77/85)
A	35.2(19/54)	33.3(18/54)	35.2(19/54)
B	60.0(21/35)	62.9(22/35)	71.4(25/35)
C	74.2(26/35)	68.0(21/35)	74.3(26/35)

注 : () 内は反応例数 / 使用例数

: 处方 B および C は比較のための处方

上表から明らかなように L-システィンと L-アスコルビン酸とからなる处方 C と、これに、さらに塩酸チアミンを加えた处方 B はほぼ同等の効果を示し、アセトアルデヒドによる致死率は約 70 % であった。塩酸チアミンの代わりに塩酸フルスルチアミンを配合した处方 A は致死率 35 % と有意に優れた防護作用を示した。

この成績より塩酸フルスルチアミンは塩酸チア

ミンより有効であることが確認された。

(2) 处方 D および E による検討結果を下表 2 に示す。

表 2 : アセトアルデヒドによる麻酔効果および致死作用に対する处方 D、E の防護作用

处方	麻酔効果 (%)	致死率(%)	
		1 時間後	6 時間後
对照群	83.2(79/85)	90.5(86/95)	81.5(87/95)
D	40.0(8/20)	30.0(6/20)	35.0(7/20)
E	60.0(9/20)	45.0(9/20)	45.0(9/20)

(): 反応例数 / 使用例数

上記(1)において塩酸フルスルチアミンの有効性が確認されたため、引き続いてその配合量の検討を行った。上記から明らかなように 50 mg/kg 配合の处方 D は、100 mg/kg の处方 A と同程度の作用を示し、200 mg/kg の处方 E でも致死率 45 % と優れた成績であり、塩酸フルスルチアミンの配合量は 20 mg/kg で十分な効果を發揮すると考えられる。

(3) 处方 F および G による検討結果を下表 3 に示す。

す。

表 3 : アセトアルデヒドによる麻酔効果および致死作用

处方	麻酔効果 (%)	致死率(%)	
		1 時間後	6 時間後
对照群	84.8(89/105)	90.4(95/105)	91.4(95/105)
F	32.0(8/25)	28.0(7/25)	28.0(7/25)
D	32.0(8/25)	32.0(8/25)	40.0(10/25)

(): 反応例数 / 使用例数

利尿剤であるウルソデオキシコール酸を、さらに处方 D および E に加え、その効果についての検討を行った。上記より明らかなように、ウルソデオキシコール酸 30 mg/kg をそれぞれ配合した处方 F および G は、处方 D、E より優れた効果を示した。

以上の成績を総合すると、アセトアルデヒドによるラットの麻酔効果および致死作用に対する防護作用は L-システィンおよび L-アスコルビン酸に塩酸フルスルチアミンを加えた 3 成分からなる处方で確認された。さらにこの 3 成分に肝血流

血栓形成作用や肝機能改善作用などを有するウルソデオキシコール酸を加えることにより、一段と強力な防歫作用を示すことが確認された。この動物実験で本発明の薬剤によるアセトアルデヒドの血栓形成および致死作用に対する優れた防歫作用が確認されたことより、アセトアルデヒドが主要原因物質と考えられるヒト二日酔症状の予防および治療に有効な作用を示すことが予測される。

実験例

下記述方ⅠおよびⅡの液体を用いて実験例Ⅰと同様の実験を繰り返した。その結果を表1に示した。

述方	成分	投与量 (mg/kg)
Ⅰ	・ビスイブチアミン	50
	・L-アスコルビン酸	352
	・L-システィン	169
Ⅱ	・ビスベンチアミン(BTDS)	50
	・L-アスコルビン酸	352
	・L-システィン	169

述方	配合量
レーシスティン	240mg
レーアスコルビン酸	500mg
塩酸フルスルチアミン	25mg
ウルソデオキシコール酸	30mg
(5錠中)	

試験開始前24時間飲酒していない健常人に對して、2g/kgのアルコール(ウイスキーの炭酸水割り)を1時間程度で飲酒させ、その後の血中エタノールおよびアセトアルデヒド濃度を経時的に測定し、さらに二日酔症状(紅潮、高熱、胸内苦悶、頭痛、頭霧、恶心など)の推移を観察した。

なお、薬剤の効果に客觀性を持たせるため、偽薬と対照とのシングルブラインドのクロスオーバー法を採用して検討した。

薬剤の投与時期は、飲酒開始1時間前と飲酒開始後2時間目の2回に分けて投与(3錠ゴフ)した。その結果を下表1に示す。

表4: アセトアルデヒドの血栓形成および致死作用に対する述方ⅠおよびⅡの防歫作用

述方	麻酔効率 (%)	致死率(%)	
		1時間後	2時間後
対照群	100 (30/30)	100 (30/30)	100 (30/30)
Ⅰ	40.0 (12/30)	33.3 (10/30)	6.7 (1/14/30)
Ⅱ	43.3 (13/30)	43.3 (13/30)	50.0 (15/30)

注: ()内は反応回数/使用回数

実験例 Ⅲ

実際にはヒトを対象に選んで下記述方で調製された偽薬を経口投与し、アルコール負荷後の血中エタノールおよびアセトアルデヒド濃度、ならびに二日酔症状の推移について臨床理学的検討(以下、飲酒テスト)を行った。

表5: 飲酒テスト

対象	52才男性(E,M)		65才男性(F,S)		75才男性(T,T)		
	CH ₃ CHO	C ₂ H ₅ OH	CH ₃ CHO	C ₂ H ₅ OH	CH ₃ CHO	C ₂ H ₅ OH	
飲酒後の経過時間 (分)	(μM/L)	(μM/L)	(μM/L)	(μM/L)	(μM/L)	(μM/L)	
60	高	4.28	43.52	4.80	36.82	7.91	34.80
140		4.35	21.82	4.09	18.88	4.53	24.76
240	高	3.13	21.49	4.03	17.91	4.56	22.10
360	低	2.75	46.77	2.82	39.28	4.72	33.58
		3.07	22.60	1.75	29.48	2.55	23.60
480	高	2.85	29.52	2.98	29.14	3.15	19.44

14才男性(T,Y)	24才男性(E,T)	34才男性(F,T)	36才男性(T,A)
CH ₃ CHO	C ₂ H ₅ OH	CH ₃ CHO	CH ₃ CHO
(μM/L)	(μM/L)	(μM/L)	(μM/L)
3.35	22.28	4.31	23.64
3.17	23.23	3.16	28.51
6.81	23.31	3.45	19.57
3.25	12.32	3.34	15.22
4.68	10.55	2.80	21.56
3.88	15.10	6.14	35.57

特開昭62-277325(6)

次5から明らかなように飲酒後の血中エタノール濃度に対しては実測と偽値とでは差が認められなかったが、血中アセトアルデヒド濃度は偽値に比べ実測の場合明らかに低下した。この血中アセトアルデヒド濃度の低下に対応し、二日酔症状である紅潮、熱感、胸内苦悶、頭痛、頭重、恶心、口臭(アルドール臭など)、尿臭なども軽度であった。

以上実験例Ⅰ、ⅡおよびⅢの成績からみて、レーシステイン、L-アスコルビン酸、班酸フルスルチアミンにウルソデオキシコロール酸を配合した处方は、二日酔症状の主要な原因物質とされるアセトアルデヒドの毒性に対する解毒作用を有することが動物実験で証明され、また健常人で実施した臨床薬理学的試験により、血中アセトアルデヒドのクリアランスを促進し、これにより二日酔症状の予防および治療効果を發揮することが確認された。

実験例Ⅳ

まず、6錠当り、	
アスコルビン酸	500mg

実験例Ⅲ

まず、6錠当り、	
アスコルビン酸	500mg

レーシステイン	240mg
でん粉	250mg
乳糖	500mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造した。次いでこの素錠に糊込液およびフルスルチアミン班酸塩2.5mg配合(6錠当り、以下同じ)の撒布剤を用いてコーティングパン中で筋衣掛けを行ない筋衣錠を製造した。

実験例Ⅱ

まず、6錠当り、	
アスコルビン酸	500mg
レーシステイン	240mg
でん粉	250mg
乳糖	500mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造した。次いでこの素錠に糊込液およびフルスルチアミン班酸塩5.0mg配合の撒布剤を用いてコーティングパン中で筋衣掛けを行ない筋衣錠を製造した。

た。次いでこの素錠に糊込液およびフルスルチアミン班酸塩2.5mg配合の撒布剤を用いてコーティングパン中で筋衣掛けを行ない筋衣錠を製造した。

実験例Ⅴ

まず、6錠当り、	
アスコルビン酸	500mg
レーシステイン	240mg
でん粉	250mg
乳糖	500mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

実験例Ⅳ

まず、6錠当り、	
アスコルビン酸	500mg
レーシステイン	240mg
ウルソデオキシコロール酸	20mg
でん粉	250mg
乳糖	500mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

代理人弁理士 菊田



なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造し